ISTITUTO DI IGIENE DELLA R. UNIVERSITA' DI SIENA
(Prof. D. Ottolenghi)
CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
(Prof. V. Patella)

Contributo allo studio sperimentale dell' infezione erpetica

per il Dott. REMO VEGNI
Assistente ordinario alla Clinica Medica

Estratto dalla Riforma Medica, *Anno XXXVIII, n. 12, 1922*

NAPOLI
STABILIMENTO TIPOGRAFICO G. BARCA
Sezione: *Riforma Medica*
1922

ISTITUTO DI IGIENE DELLA R. UNIVERSITA' DI SIENA
(Prof. D. Ottolenghi)
CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
(Prof. V. Patella)

Contributo allo studio sperimentale dell' infezione erpetica

per il Dott. REMO VEGNI
Assistente ordinario alla Clinica Medica

Estratto dalla RIFORMA MEDICA, *Anno XXXVIII, n. 12, 1922*

NAPOLI
STABILIMENTO TIPOGRAFICO G. BARCA
Sezione: *Riforma Medica*
1922

Lo studio sperimentale dell'infezione erpetica ebbe inizio con Gruter che nel 1913 dimostrò la trasmissibilità dell'erpes corneale umano alla cornea del coniglio.

Nel 1919 Löwenstein riprese tali esperienze servendosi del virus proveniente da diverse vescicole erpetiche dell'uomo: erpes corneale, labiale, sia febbrile che tossico. Egli giunge alla conclusione che si può produrre con il virus di ciascuna di queste varietà erpetiche un'affezione tipica nell'occhio del coniglio, la quale «è» trasmissibile da cornea a cornea in serie indefinita. La cheratite erpetica è specifica: l'erpes zoster, la vescicola di pemfigo, di eczema dànno resulati negativi.

Faceva conoscere inoltre che l'erpes corneale lascia dietro a sè un'immunità della cornea infetta, immunità non solo per lo stesso stipite, ma per il virus proveniente da una qualunque forma erpetica già ricordata: constatazione questa che sta a dimostrare l'unicità del virus per le varie manifestazioni erpetiche umane.

Questi risultati furono in seguito confermati da Doerr e Wöchting; Blanc e Gaminopetros; Luger e Lauda; Baüm e Fontana.

Ma la questione acquistò particolare importanza dopo la comunicazione di Doerr, giugno 1920, con la quale si faceva noto che l'infezione erpetica del coniglio non rimane sempre localizzata, ma spesso insorgono

fenomeni d'infezione generalizata con tipica sintomatologia di localizzazione secondaria del virus nel sistema nervoso centrale, l'animale morrebbe per encefalite erpetica. In tal caso parve all'A. la malattia assumesse una certa analogia con l'encefalite letargica epidemica. Istituite ricerche atte a convalidare questa ipotesi giunse a conoscere l'esistenza d'immunità incrociata tra i due virus, encefalitico ed erpetico.

L'esistenza di una certa affinità tra i due virus sarebbe stata pure dimostrata da Levaditi e Nicolau che vennero alle seguenti conclusioni: il virus erpetico e l'encefalitico invadono i tre territorii dell'ectoderma (cornea, s. n. c., epitelio cutaneo) producendo lesioni caratteristiche (cheratite, encefalite, eruzioni papulose epidermiche); il virus posandosi in uno di questi territorii invade l'altro, in modo che la cheratite è seguita da encefalite, l'eruzione epidermica è seguita da una nevroxite; la trasmissione dell'infezione avverrebbe lungo i nervi. Il virus erpetico come il virus encefalitico rientra nel gruppo dei virus ectodermo-neurotropi.

Resomi conto dell'importanza clinico-epidermologica acquistata dallo studio sperimentale del virus erpetico iniziai nel gennaio u. s., esperienze su tale argomento.

Scopo della presente nota è di comunicare succintamente i risultati per adesso ottenuti.

Con il contenuto di una vescicola erpetica di erpes labialis appartenente ad una degente nella Clinica Medica per appendicite acuta, infettai un coniglio in ambedue le cornee attenendomi alla tecnica indicata da Gruter e Löwenstein. (1)

L'infezione erpetica si manifestò evidente dopo 24 ore, ed ebbe in seguito evoluzione assai grave accompagnata da intensi fenomeni flogistici della congiuntiva. Risultato sempre positivo mi dettero i successivi passaggi da coniglio a coniglio, che constantemente condussi prelevando il virus da secreto oculare in 4ª

---

(1) Mi servii di questo virus per le successive esperienze, essendosi dimostrato il più attivo degli stipiti che mi capitarono

giornata di malattia: ottenni così ben 17 passaggi attraverso i quali il virus mantenne invariato le sue proprietà virulente.

La cherato-congiuntivite erpetica ha evoluzione assai rapida: 24 ore dopo aver inoculata una cornea sana si osservano nel punto scarificato, con l'aiuto di una lente, piccole vescicole; si nota inoltre iperemia della congiuntiva bulbare nel settore corrispondente a quello della cornea lesa (vasi che dalla congiuntiva del fornice si portano verso il limbus), iniezione della congiuntiva palpebrale e del fornice.

Il giorno successivo l'erpes si è esteso in superficie; l'iniezione congiuntivale è più intensa; s'inizia secrezione catarrale. nel 3° e 4° giorno si sviluppa una cheratite diffusa; la congiuntiva è fortemente congesta e si produce un abbondante secrezione purulenta; i margini delle palpebre sono arrossati e tumefatti, squame bianchicce precocemente si formano alla base delle ciglia e queste poi assai presto cadono.

Accompagna questi fenomeni flogistici un rialzo termico febbrile (40-40. 5) (1).

Talora notai iniezione ciliare. Il coniglio appare privo di vivacità. Dopo la sesta giornata i fenomeni infiammatorii regrediscono e dopo 10 o 12 giorni, sono, ordinariamente, scomparsi. Residua un leucoma testimone della pregressa infezione.

Ebbi conferma della rapida evoluzione della cherato-congiuntivite erpetica da un passaggio del virus compiuto da un occhio malato in settima giornata in una cornea sana: si fermò una cherato congiuntivite assai mite, l'animale però morì ugualmente.

---

(1) Poichè l'elevazione termica quasi costantemente insorge come già notò Fontana, sin dal 2° e 3° giorno dell'infezione erpetica corneale, penso che essa sia l'esponente di una generalizzazione del processo morboso, il quale come vedremo più tardi, si ha ragione di ritenere che secondariamente si localizzi nel s. n. c. Penso cioè che sia più probabile che la trasmissione del virus dalla cornea al cervello avvenga per via ematogena e non lungo i nervi come vorrebbero Levaditi e Nicolau.

Le culture fatte con il pus, in brodo, brodo glucosato, terreno di Noguchi, rimasero negative; ma talora si svilupparono germi che non mi parve avessero alcuna importanza.

Ho potuto dimostrare anche che il virus appartiene al gruppo dei virus filtrabili.

Il coniglio che superò l'infezione erpetica ad un occhio dopo 17 giorni si rivelò immune sia per l'occhio guarito sia per l'occhio indenne.

In seguito all'infezione erpetica corneale i miei conigli morirono d'encefalite in più alta percentuale di quella riportata da altri Autori: solo due sopravvivono all'infezione da oltre un mese. La morte avvenne nello spazio di tempo oscillante da 10 a 27 giorni: fa però eccezione il primo coniglio, quello cioè che ricevè il virus proveniente dall'uomo perchè morì dopo 5 giorni.

La sintomatologia che conduce a morte l'animale esordisce ordinariamente con paralisi del treno posteriore in toto o limitatamente ad un arto; rapidamente, poi, la paralisi si estende agli arti anteriori; s'insedia uno stato convulsivo, in cui gli accessi si alternano con particolare frequenza, sono generalizzati ed al termine l'animale presenta opistotono, dispnea intensa, trisma del mascellare, scialorrea, ipotermia, che sogliono completare il quadro morboso. L'esame istologico del cervello fatto sommariamente, per adesso, in alcuni casi, mise in evidenza fatti degenerativi ed infiammatorii. Nel corno d'Ammone si videro corpuscoli e granuli endocellulari di varia grandezza, sul significato ed importanza dei quali per il momento non mi pronunzio.

Il cervello di coniglio morto per cherato-congiuntivite erpetica si mostrò virulento per conigli sani se iniettato, in emulsione in soluzione fisiologica, sotto la dura madre; questa virulenza permane, in successivi passaggi. In questo caso la malattia ha evoluzione alquanto più rapida; l'animale muore dopo 4-9 giorni con tipica sintomatologia. Non riuscii però a riprodurre l'erpes corneale con il cervello di coniglio morto in seguito all'infezione erpetica corneale, quantunque avessi pro-

curato di attenermi a quelle più favorevoli condizioni che Doerr consiglia: in un caso ebbi risultato incerto.

Risultati ben diversi ottenni infettando la cornea con il cervello di un coniglio morto in seguito ad inoculazione subdurale di virus erpetico prelevato direttamente da un occhio malato in 4ª giornata di malattia: es. Il coniglio n. 8 ricevè sotto dura madre c. c. 0.3 di emulsione in soluzione fisiologica di virus erpetico corneale, muore dopo 5 giorni. Il cervello prelevato asetticamente emulsionato in soluzione fisiologica è inoculato (qualche goccia) sotto la dura madre al coniglio n. 13, e nella cornea al coniglio n. 13 a: in ambedue i casi si mostra virulento (encefalite e cheratite). Uguale proprietà virulenta conserva il cervello del coniglio n. 13.

Il virus erpetico corneale sottoposto alla temperatura di 50° per un'ora perde la proprietà cheratitogene; mentre l'emulsione di cervello di coniglio morto per cherato-congiuntivite erpetica conserva inalterata la virulenza per inoculazione subdurale; queste esperienze parrebbero dimostrare che le proprietà cheratitogene del virus erpetico vengono perdute prima e costituiscono forse la più alta espressione di virulenza del virus stesso.

Praticai iniezioni endovenose di virus erpetico corneale, in soluzione fisiologica, a due conigli: non vidi prodursi herpes cornealis quantunque avessi avuto cura di facilitare questa manifestazione con scarificazioni della cornea sia subito dopo l'iniezione stessa, sia nei giorni successivi. Uno di questi conigli venne a morte dopo 4 giorni con tipica sindrome; l'altropresentò in primo tempo modici fenomeni di infezione generale (febbre, lieve deficienza motoria del treno posteriore, iniezione congiuntivale) manifestazioni che sollecitamente si dileguarono. Dopo 16 giorni volli saggiare la recettività del coniglio ad una successiva infezione corneale: l'animale si mostrò ipersensibilizzato: l'herpes cornealis ebbe evoluzione particolarmente celere, con intense manifestazioni flogistiche; seguì la morte dopo 4 giorni.

In un solo coniglio tentai di produrre l'erpes cutaneo, tentativo ad esito negativo; mi è occorso invece di

osservare in alcuni conigli malati di erpes corneale la comparsa di crosticine e caduta del pelo che sarei incline ad attribuire all'azione del virus erpetico, avendo potuto escludere altre cause accidentali o parassitarie.

Negativo rimase pure un tentativo di produrre l'herpes cornealis con l'umore acqueo di un occhio malato di cherato-congiuntivite erpetica in 4ª giornata di malattia.

Trasportata l'infezione erpetica nella cornea della cavia, questa si rivelò più sensibile del coniglio all'infezione generale; mentre le manifestazioni corneali e congiuntivali furono più miti e ad evoluzione più rapida: la cavia muore dopo 4-7 giorni.

Il cervello di cavia così morta è virulento per inoculazione subdurale nel coniglio e nella cavia.

L'iniezione subdurale di virus erpetico nella cavia provoca la morte nelle 48 ore successive.

Riconobbi inoltre che è possibile il passaggio inverso dalla cornea della cavia alla cornea del coniglio e questi passaggi non pare esercitino alcuna azione sulla virulenza del virus.

Conclusioni — 1° — Vien confermato che l'infezione erpetica corneale è trasmissibile in serie indefinita nella cornea del coniglio, purchè i passaggi sian fatti precocemente.

2° — Nelle mie esperienze i conigli malati d'herpes cornealis soccombettero per encefalite, nell'83 % dei casi, mentre Doerr dà una percentuale del 13 %.

3° — Vien confermato che il cervello di coniglio morto in seguito a cherato-congiuntivite erpetica è virulento, per inoculazione subdurale, per il coniglio, e anche per la cavia; che il virus erpetico, iniettato nel cervello del coniglio conserva, anche nei successivi passaggi, inalterate le sue proprietà virulente; e che un coniglio il quale ha superato una cheratite sperimentale a un occhio, presenta dopo guarigione immunità locale; immunità che, secondo le mie esperienze, si estende anche all'altro occhio conformemente ai risultati di Doerr e Levaditi.

4° — Il virus erpetico sottoposto alla temperatura

di 50° per un ora perde le proprietà cheratitogene, mentre conserva invariata la virulenza per l'inoculazione subdurale.

5° — La cavia è più sensibile del coniglio all'infezione erpetica.

6. — Il virus erpetico è un virus filtrabile, come fu notato per la prima volta da Blanc e Gaminopetros.

BIBLIOGRAFIA. — LÖWENSTEIN. *Münch. med. Woch.*, n. 28, 1919. — *Id.* Bericht. ub. d. 42 Vers. d. med. ophthalm. Gesellschafft 1920. — LEVADITI ET NICOLAU. C. R. de l'Acad. des Sc., 2 nov. 1921. — *Id.* C. R. de l'Acad. Sc., n. 19, 1921. — DOERR UND WOCHTING. *Rev. gen. d'Ophtal*, 34 1920. — DOERR UND SCHNABEL. *Schweiz. Med. Woch.*, B. 20-24, 1921. — *Id. Zeits. f. Hygiene und Infektions*, B. 94, p. 29, 1921. — DOERR. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk*, p. 104, t. 65, 1920.—BLANC C. R de l'Acad des Sc., n. 11, 1921. — BLANC ET GAMINOPETROS. C. R. de la Soc. de Biol., n. 12, 15, 17 e 25, 1921. — LUGER UND LAUDA. *Zeits. f. Exper. Mediz.* Bd. 24, Heft, 5-6, p. 289, 1921. — BAUM. *Derm. Woch.*, n. 7, 1920. — FONTANA A. *Pathologica*, n. 303, 306, 316, 1921-922.